(12) PEDIDO INTERNACIONAL PUBLICADO SOB O TRATADO DE COOPERAÇÃO EM MATÉRIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organização Mundial da Propriedade Intelectual
Secretaria Internacional

(43) Data de Publicação Internacional
13 de Outubro de 2011 (13.10.2011)

PCT

(10) Número de Publicação Internacional
WO 2011/123911 A1

(51) Classificação Internacional de Patentes :
C07J 7/00 (2006.01) *C07D 219/12* (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01) *A61K 31/473* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(21) Número do Pedido Internacional :
PCT/BR2011/000077

(22) Data do Depósito Internacional :
22 de Março de 2011 (22.03.2011)

(25) Língua de Depósito Internacional : Português

(26) Língua de Publicação : Português

(30) Dados Relativos à Prioridade :
PROT.000106 9 de Abril de 2010 (09.04.2010) BR

(71) Requerente *(para todos os Estados designados, exceto US)* : **UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO - UFPE** [BR/BR]; Av. Professor Moraes Rego, 1235 - CIDADE, Universitária - Recife - Pernambuco, CEP: 50670-901 (BR).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Requerentes *(para US unicamente)* : **PAIVA, Gerson Silva** [BR/BR]; Rua Monte Alegre, 106/ S.414, Santa Tereza - Rio de Janeiro - RJ, CEP: 20240-190 (BR). **DE SOUZA, Ivone Antônia** [BR/BR]; Rua Professora Anunciada da Rocha Melo, 70/1802, Madalena - Recife - PE, CEP: 50710-390 (BR). **PAVÃO, Antonio Carlos** [BR/BR]; Rua Vereador Luiz Cavalcanti, 174, Várzea - Recife - Pernambuco, CEP: 50741-210 (BR). **TAFT, Carlton Anthony** [BR/BR]; Rua Djalma Ulrich, 229/105 - Copacabana - Rio de Janeiro - RJ, CEP: 22071-020 (BR).

(81) Estados Designados *(sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção nacional existentes)* : AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados *(sem indicação contrária, para todos os tipos de proteção regional existentes)* : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeu (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, Cl, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:

— *com relatório de pesquisa internacional (Art. 21(3))*

— *antes da expiração do prazo para modificar as reivindicações e a republicar na eventualidade de receção de tais modificações (Regra 48.2(h))*

(54) **Title** : ANTITUMORAL COMPOUNDS OF TESTOSTERONE AND CHEMOTHERAPEUTIC DRUGS

(54) **Título** : COMPOSTOS ANTITUMORAIS TESTOSTERONA-QUIMIOTERÁPICO

(57) **Abstract** : The present invention can be used as an antitumoral medicament for testosterone-dependent tumours, in particular prostate câncer. The invention is a molecular compound formed by testosterone molecules chemically linked to molecules of a chemotherapeutic drug by means of intercalating alkyl molecules with three or more carbons, and aims at combating testosterone-dependent tumours, in particular prostate câncer, eliminating the undesirable effect of tumour resistance to the efflux of known chemotherapeutic compounds. The main contribution of the invention is the use of testosterone as a carrier for the chemotherapeutic drug. In particular, a testosterone molecule chemically linked to a 9-aminoacridine molecule by means of an intercalating alkyl molecule with three or more carbons is used, as an example of one of the compounds that can be produced according to the invention described.

(57) **Resumo** : A presente invenção pode ser utilizada como medicamento antitumoral para tumores dependentes de testosterona, em particular o câncer de próstata. O invento é um composto molecular constituído por moléculas de testosterona ligadas quimicamente a moléculas de quimioterápicos por meio de espaçadores moleculares alquila com três ou mais carbonos e cuja finalidade é combater tumores dependentes de testosterona, em particular, o câncer de próstata, eliminando o indesejado efeito de resistência tumoral de efluxo dos compostos quimioterápicos conhecidos. A principal contribuição da invenção é a utilização da testosterona como carreador do quimioterápico. Em particular utiliza-se uma molécula de testosterona ligada quimicamente a uma molécula de 9-aminoacridina por meio de um espaçador molecular alquila com três ou mais carbonos para exemplificar um dos compostos possíveis de serem realizados com a invenção apresentada.

WO 2011/123911 A1

COMPOSTOS ANTITU MORAIS TESTOSTERONA-QUIMIOTERÁPICO

Campo

A presente invenção aplica-se às áreas das ciências da saúde, particularmente é a base para fármacos e medicamentos para cura do câncer de próstata.

Anterioridades

Atualmente as principais soluções que existem para câncer de próstata são a remoção cirúrgica da próstata e a terapia hormonal que usa medicamentos antiandrógenos (Flutamida [Patente n° US 3,995,060], Bicalutamida [Patente n° US 4,636,505] e Nilutamida [Patente n° 5,023,088]) que impedem que as células do câncer de próstata adquiram dihidrotestosterona (DHT), um hormônio produzido na próstata que é necessário para o crescimento e dispersão da maioria das células. Entretanto, a terapia hormonal raramente cura o câncer de próstata porque os cânceres que inicialmente respondem a terapia hormonal geralmente se tornam resistentes após um ou dois anos. Por outro lado, os tratamentos hormonais que mais têm sucesso são os agonistas do GnRH, como a Leuprolida (Patente n° US 6,099,851) e a Goserelina (Patente n° US 6,140,315), que inibe a produção de hormônio luteínico (LH) através de um processo de regulação para baixo (downregulation) após um efeito de estimulação inicial, impedindo que as células do câncer de próstata adquiram DHT. Entretanto, a perda de testosterona produzida pela Leuprolida e Goserelina causa ondas de calor, ganho de peso, perda da libido, aumento das mamas (ginecomastia), impotência e osteoporose.

Um dos principais químioterápicos é a 9-aminoacridina e seus derivados que são fármacos potencialmente usados no combate a tumores por sua ação intercalante de DNA. A bis(9-aminoacridina), por exemplo, é caracterizada por duas moléculas de 9-aminoacridina unidas por um espaçador molecular linear constituído por três anéis aromáticos ou dois anéis alicíclicos (Patente n2: US 6,187,787, BI). Outro derivado da aminoacridina, a

Amsacrina(/\A[4-(9-Aminoacridina)-3-metoxifenil]metanosulfonam ida Patente n2: US 4,258,191), é frequentemente usada para combater a leucemia linfoblástica aguda por um mecanismo de intercalação com o DNA da célula ou pela inibição da atividade da topoisomerase II, uma enzima que replica o DNA celular e impedindo assim a sua proliferação.

Problemas e Limitações

Como se pode ver (acima), os fármacos atuais usados para combater o câncer de próstata tem se mostrado muitas vezes ineficazes, podendo causar graves efeitos colaterais. Além disso, estes não conseguem atingir concentrações apropriadas no interior das células tumorais porque são bombeadas para fora destas por mecanismos de resistência (causado pela glicoproteína-P da membrana celular), o que torna os quimioterápicos antitumorais muitas vezes ineficazes.

Solução

O invento é um composto molecular constituído por uma ou mais moléculas de testosterona ligada quimicamente a uma ou mais moléculas de quimioterápicos, iguais ou diferentes, por meio de um ou mais espaçadores moleculares alquila com três ou mais carbonos e cuja finalidade é combater o câncer de próstata.

Um caso particular da solução é um composto molecular constituído por uma molécula de testosterona ligada quimicamente a uma molécula de 9-aminoacridina por meio de um espaçador molecular alquila com três ou mais carbonos e cuja finalidade é combater o câncer de próstata.

Em termos simples, a presente Patente de Invenção usa a testosterona para carrear (isto é, direcionar) o quimioterápico anticâncer (em particular a 9-aminoacridina) especificamente para o interior das células do câncer de próstata. E isso impedirá que o quimioterápico (em particular a 9-aminoacridina) destrua outras células que se dividem muito rápido, como as dos glóbulos brancos,

cruciais para o sistema de defesa do organismo. Como o câncer de próstata cria mecanismos para absorver intensamente a testosterona para poder crescer e proliferar, a testosterona faz-se um novo candidato como carreador do quimio terápico. Isso elimina o indesejado efeito de resistência tumoral de efluxo ao medicamento quimioterápico (num caso particular, a 9-aminoacridina).

Descrição Detalhada

A presente Patente de Invenção usa a testosterona para carrear um quimioterápico (em particular a 9-aminoacridina) para o interior das células do câncer de próstata. Permitindo que o quimioterápico destrua os glóbulos brancos, cruciais para o sistema de defesa do organismo eliminando o efeito de resistência tumoral de efluxo aos quimioterápicos (em particular a 9-aminoacridina).

Fig. 1 representa a fórmula estrutural condensada do caso particular de um complexo molecular onde o quimioterápico é a 9-aminoacridina. Formado pela ligação química de uma molécula de testosterona (1), que atua como carreador do quimioterápico, e uma molécula de 9-aminoacridina (2), intercalante de DNA, sendo que estas estão unidas quimicamente entre si por um espaçador molecular do tipo alquila com três ou mais carbonos (3) cujo papel é permitir que tanto a molécula de testosterona (1) quanto a de 9-aminoacridina (2) não interfiram entre si nas suas ligações com os respectivos receptores das células, conservando desta forma a individualidade biológica de cada uma delas.

A invenção utiliza exaustivamente o exemplo da 9-aminoacridina como quimioterápico por ser o estado tecnológico mais avançado conhecido atualmente. Porém, nada impede que sejam usados outros quimioterápicos mais eficientes junto com a(s) molécula(s) de testosterona e o(s) espaçador(es) tipo alquila. O importante aqui é a utilização da(s) molécula(s) de testosterona como carreador do quimioterápico.

O espaçador molecular butila é de grande interesse em síntese de novos fármacos visto que sua forma precursora é um composto linear do tipo 1,4-diaminabutano ou 1,4-butanodiol, que após serem

devidamente ativados respectivamente com reagentes do tipo N,N-disuccinimidil-carbonato ou ácido bromídrico renderá o respectivo intercalante butila (3) entre a 9-aminoacridina (2) e a testosterona (1).

Aplicação

Os compostos antitumorais aqui apresentados podem ser usados como medicamentos contra o câncer de próstata e demais tumores dependentes de testosterona.

REIVINDICAÇÕES

1. COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-QUIMIOTERÁPICO constituído por moléculas de testosterona, moléculas de quimioterápicos e espaçadores moleculares do tipo alquila com três ou mais carbonos caracterizado pelas ditas moléculas de testosterona serem usadas como carreadores das ditas moléculas de quimioterápicos e estarem quimicamente unidas às ditas moléculas de quimioterápicos pelos ditos espaçadores moleculares do tipo alquila com três ou mais carbonos.

2. COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-QUIMIOTERÁPICO constituído por uma molécula de testosterona, uma molécula de quimioterápico e um espaçador molecular do tipo alquila com três ou mais carbonos caracterizado pela dita molécula de testosterona ser usada como carreador do quimioterápico e está quimicamente unida à dita molécula do quimioterápico pelo dito espaçador molecular do tipo alquila com três ou mais carbonos.

3. COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA- (9-AMINOACRIDINA) constituído por uma ou mais moléculas de testosterona, uma ou mais moléculas de 9-aminoacridina e um ou mais espaçadores moleculares do tipo alquila com três ou mais carbonos caracterizado pelas ditas moléculas de testosterona serem usadas como carreadores do quimioterápico e estarem quimicamente unidas às ditas moléculas de 9-aminoacridina pelos ditos espaçadores moleculares do tipo alquila com três ou mais carbonos.

4. COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA- (9-AMINOACRIDINA) constituído por uma molécula de testosterona, uma molécula de 9-aminoacridina e um espaçador molecular do tipo alquila com três ou mais carbonos caracterizado pela dita molécula de testosterona ser usada como carreador do quimioterápico e está quimicamente unida à dita molécula de 9-aminoacridina pelo dito espaçador molecular do tipo alquila com três ou mais carbonos.

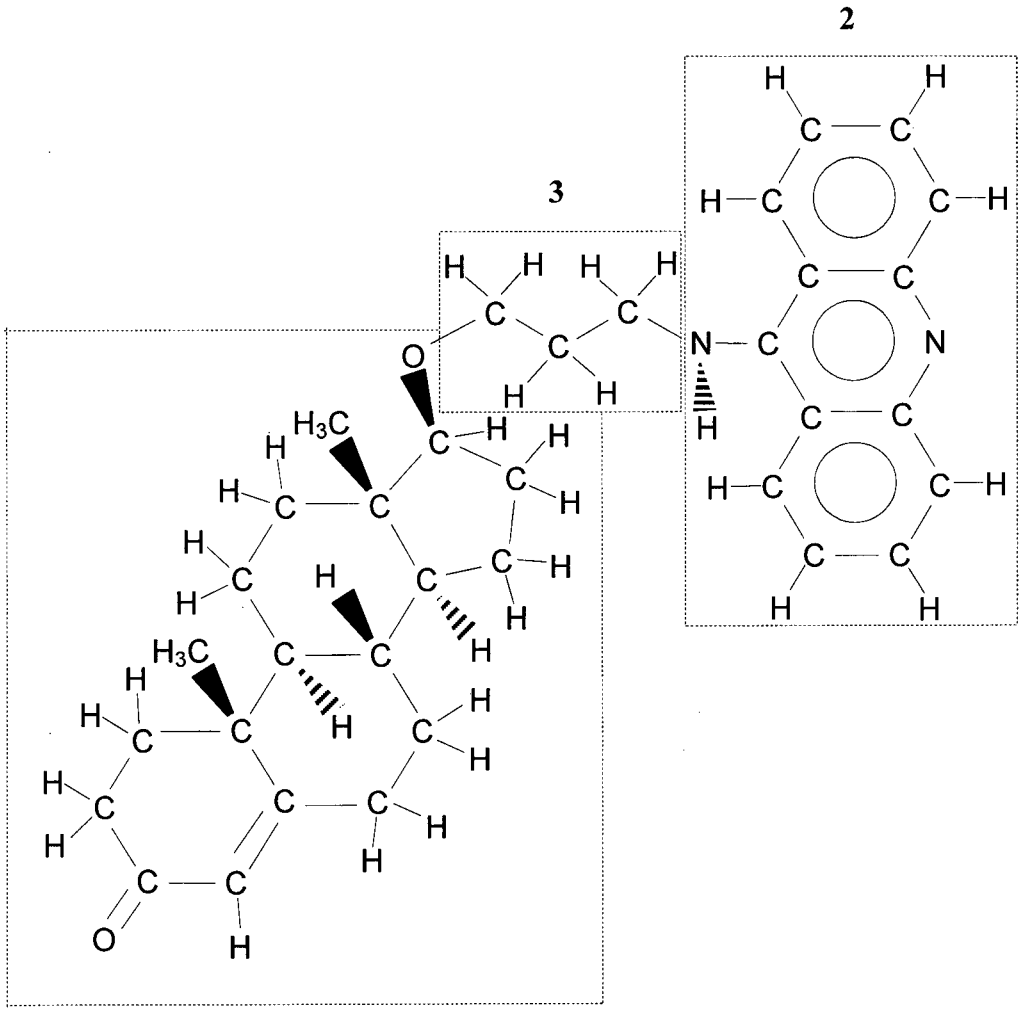
5. COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA- (9-AMINOACRIDINA) conforme reivindicação 1 caracterizado pelo espaçador molecular do tipo alquila com três ou mais carbonos ser um espaçador molecular butila.

6. Uso do COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-QUIMIOTERÁPICO conforme reivindicações 1 ou 2 para combate ao câncer de próstata e demais tumores dependentes de testosterona.

7. Uso do COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA- (9-AMINOACRIDINA) conforme reivindicações 3 ou 4 para combate ao câncer de próstata e demais tumores dependentes de testosterona.

8. MEDICAMENTO ANTITUMORAL caracterizado por utilizar um ou mais compostos antitumorais conforme descritos nas reivindicações 1 ou 2 ou 3 ou 4.

Figura1. EXEMPLO DE COMPOSTO ANTITUMORAL TESTOSTERONA-QUIMIOTERÁPICO



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/BR2011/000077

A. CLASSIFÍCATION OF SUBJECT MATTER
C07J7/00 (2006.01), A61K31/S68 (2006.01), A61P35/00 (2006.01), C07D219/12 (2006.01), A61K31/473 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification. symbols)

C07J; A61K; A61P3S/00

Docunientation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SINPI

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search .terms used)

DERWENT, EMBASIS, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	WO 2010108251 A2 (SILVA PAIVA GERSON [BR]) **30 September 2010 (30.09.2010)** **page 1, lines 19 to 27** **Claims 1 to 4**	1 - 8
P,X	BR PI0901 157 A2 (UNIV FED DE PERNAMBUCO [BR]) **16 November 201 0 (16.11 .201 0)** **page 1, lines 19 to 27** **Claims 1 to 4**	1 - 8
X	BR MU8701986 U2 (PAIVA GERSON SILVA [BR]) **23 February 2010 (23.02.2010)** **page 1, lines 23 to 30** **Claims 1 to 4**	1 - 8

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principie or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 June 2011 (28.06.2011)	100811

Name and mailing address of the ISA/	Aufhorized officer
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL **Rua Mayrink Veiga n° 9, 18° andar** **cep: 20090-050, Centro - Rio de Janeiro/RJ**	Renata Fittipaldi Pessôa
Facsimile No. +55 21 2139-3663	Telephone No. +55 21 2139-3493/3742

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/BR2011/000077

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	**MAURICE, HB., PHILLIPS, R AND KARODIA, N. "Design, Synthesis and biological evaluation of novel acridine-polyamine conjugates against prostate câncer". AFRICAN JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY. Volume 3(12). Pages 602-610. 2009.** **The abstract, page 602**	**1 - 8**

WO 2010108251 A2	2010-09-30	BR PI0901157 A2 WO 2010108251 A3	2010-11-16 2010-12-02
BR PI0901157A2	2010-11-16	WO 2010108251 A2	2010-09-30
BR MU8701986 U2	2010-02-23	NONE	

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional Nº
PCT/BR2011/000077

A. CLASSIFICAÇÃO DO OBJETO

C07J7/00 (2006.01), A61K31/S68 (2006.01), A61P35/00 (2006.01), C07D219/12 (2006.01), A61K31/473 (2006.01)

De acordo com a Classificação Internacional de Patentes (IPC) ou conforme a classificação nacional e IPC

B. DOMÍNIOS ABRANGIDOS PELA PESQUISA

Documentação mínima pesquisada (sistema de classificação seguido pelo símbolo da classificação)

C07J; A61K; A61P35/00

Documentação adicional pesquisada, além da mínima, na medida em que tais documentos estão incluídos nos domínios pesquisados

SINPI

Base de dados eletrônica consultada durante a pesquisa internacional (nome da base de dados e, se necessário, termos usados na pesquisa)

DERWENT, EMBASIS, MEDLINE

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações N°
P,X	WO 2010108251 A2 (SILVA PAIVA GERSON [BR]) 30 setembro 2010 (2010-09-30) Página 1, linhas 19 a 27 Reivindicações 1 a 4	1 - 8
P,X	BR PI0901157 A2 (UNIV FED DE PERNAMBUCO [BR]) 16 novembro 2010 (2010-11-16) Página 1, linhas 19 a 27 Reivindicações 1 a 4	1 - 8
X	BR MU8701986 U2 (PAIVA GERSON SILVA [BR]) 23 fevereiro 2010 (2010-02-23) Página 1, linhas 23 a 30 Reivindicações 1 a 4	1 - 8

☒ **Documentos adicionais estão listados na continuação do quadro C** **(Hl Ver o anexo de famílias das patentes**

* Categorias especiais dos documentos citados:

"A" documento que define o estado geral da técnica, mas não é considerado de particular relevância.

"E" pedido ou patente anterior, mas publicada após ou na data do depósito internacional

"L" documento que pode lançar dúvida na(s) reivindicação(ões) de prioridade ou na qual é citado para deterrrinara data de outra citação ou por outra razão especial

"O" documento referente a urra divulgação oral, uso, exibição ou por outros meios.

"P" documento publicado antes do depósito internacional, porém posterior a data de prioridade reivindicada.

"T" documento publicado depois da data de depósito internacional, ou de prioridade e que não conflita como depósito, porémcitado para entender o princípio ou teoria na qu:il se baseia a invenção.

"X" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada nova e nãc pode ser considerada envolver umaatividade inventiva quando o doe·rrento é considerado isoladamente.

"Y" documento de particular relevância; a invenção reivindicada não pode ser considerada envolver atividade inventiva quando o documento é combinado comum outro documento ou mais de um, tal combinação sendo óbvia para umtécnico no assunto.

"&" documento membro da mesma família de patentes.

Data da conclusão da pesquisa internacional	Data do envio do relatório de pesquisa internacional:
28 iunho 2011	1 Ooδ11

Nome e endereço postal da ISA/BR	Funcionário autorizado
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL Rua Mayrink Veiga nº 9, 18° andar cep: 20090-050, Centro - Rio de Janeiro/RJ	Renata Fittipaldl Pessôa
N° de fax: +55 21 2139-3663	N° de telefone: +55 21 2139-3493/3742

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL

Depósito internacional Nº
PCT/BR2011/000077

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoria*	Documentos citados, com indicação de partes relevantes, se apropriado	Relevante para as reivindicações Nº
X	MAURICE, HB., PHILLIPS, R AND KARODIA, N. "Design, Synthesis and biological evaluation of novel acridine-polyamine conjugates against prostate câncer". AFRICAN JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACOLOGY. Volume 3(12). Páginas 602-610. 2009. Resumo, página 602.	1 - 8

RELATÓRIO DE PESQUISA INTERNACIONAL
Informação relativa a membros da família da patentes

Depósito internacional Nº
PCT/BR2011/000077

Documentos de patente citados no relatório de pesquisa	Data de publicação	Membro(s) da família de patentes	Data de publicação
WO 2010108251 A2	2010-09-30	BR PI0901157A2	2010-11-16
		WO 2010108251 A3	2010-12-02
BR PI0901157A2	2010-11-16	WO 2010108251 A2	2010-09-30
BR MU8701986 U2	2010-02-23	Nenhum	